الباب الثالث

مواد وأنظمة النانو

obeikandl.com

obeikandl.com

الباب الثالث

مواد وأنظمة النانو

تهتم تكنولوجيا النانو بدراسة وتصنيع وتداول المواد التي يتراوح أقطار حبيباتها من ١-١٠٠ نانومتر أو بمعني آخر أن حجم حبيبات المادة هو العامل المحدد لاعتبارها ضمن المواد النانو وذلك لكونها تخضع في هذا المدي من الأحجام الي قوانين تختلف عن تلك التي تحكم سلوك الأحجام الأكبر لحبيبات نفس المادة. وعلي ذلك فان تركيب المادة أو الصورة التي توجد عليها (صلبة/نصف صلبة/سائلة) لا يؤثر في تبعيتها لمواد النانو أم لا وإنما الفيصل في ذلك هو حجم حبيبات/قطرات المادة نفسها ففي هذا الحيز من الحجوم فان سلوك المادة يتبع القوانين الكمية Quantum mechanics بينما الأحجام الأكبر من نفس المادة تتبع في سلوكها قوانين نيوتن Newtonian mechanics كما سبق أن ذكرنا.

وتمثل الأنظمة النانو الناقلة للمواد للمركبات الحيوية أهمية كبيرة في مجال تداولها والاستفادة منها للأغراض المختلفة فمن النادر إستخدام المكونات الوظيفية في صورتها النقية بل غالبا ما يتم تداولها محملة أو مرتبطة بأحد الأنظمة الناقلة والموصلة لها delivery system والذي يجب أن تتحقق فيه الاشتراطات التالية:

١- أن يعمل كوعاء لنقل المكون الوظيفي الي المكان المستهدف لعمل المكون.

٢- حماية المكون الوظيفي من التحلل الكيماوي أو الحيوي أثناء التصنيع أو التخزين أو الاستعمال بما يحافظ علي المكون الوظيفي في صورته الفعالة.

٣- أن يكون قادرا علي التحكم في إنفراد المكون الفعال.

٤- أن يكون متوافقا مع باقي مكونات الغذاء أو المنتج الذي يتم تدعيمه بالمكون الوظيفي بحيث لا يؤثر في خواص الناتج الحسية والطبيعية المميزة له مثل المظهر والقوام والطعم ومدة الصلاحية.

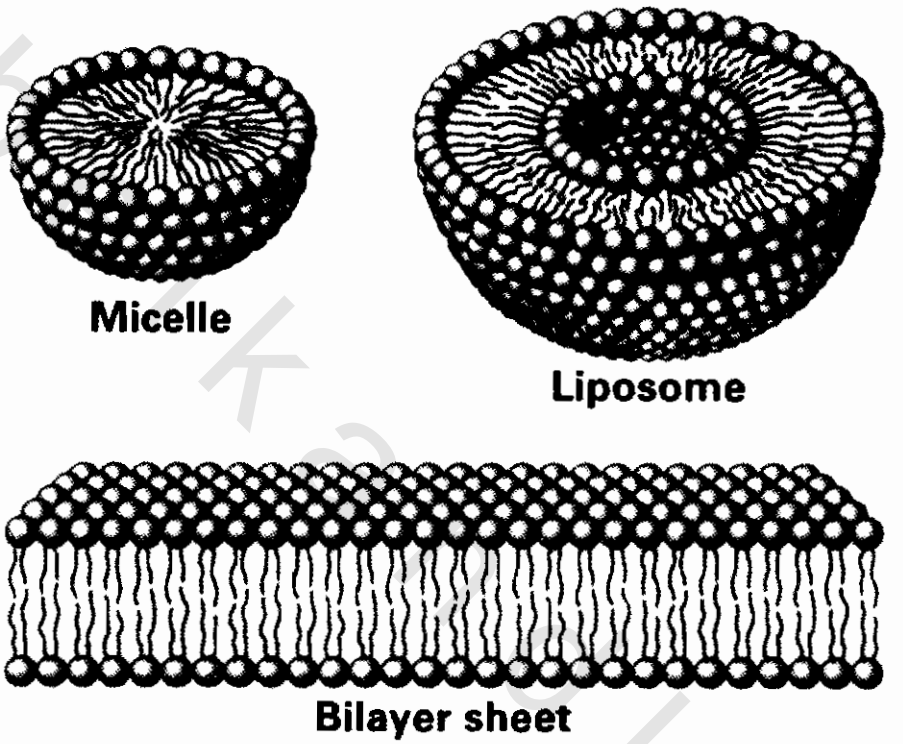
وعلي ذلك فخواص النظام الناقل/الموصل من أهم العوامل المحددة لفعالية المكونات الوظيفية في العديد من المنتجات المصنعة. وهناك العديد من الأنظمة الناقلة/الموصلة ولكل منها مزاياه ومحدداته في كبسلة وحماية وتوصيل المكون الوظيفي والتي تؤثر في إختيار أي منها بالاضافة الي تكاليف إستخدامة والتشريعات المنظمة للمضافات الغذائية وسهولة إستخدامه ومدي تحلله البيولوجي وتوافقه مع مكونات الغذاء الأخري. وسوف نستعرض فيما يلي أنظمة النانو المستخدمة لتداول المركبات الحيوية للأغراض الغذائية.

وتجب الاشارة هنا إلى أن الأنظمة الناقلة والمستخدمة لتداول المواد الحيوية غالبا ما تكون ذات أحجام في نفس مدي أحجام النانو وتسلك نفس سلوكها لكن ذلك لا يمنع من وجود البعض في أحجام أكبر من ذلك كثيرا.

١- أنظمة النانو لتداول وتوصيل المركبات الحيوية

عندما تخلط جزيئات من مادة ثنائية القطبية amphiphilic مثل المواد المستحلبة وبعض اللبيدات القطبية والبوليمرات المشاركة co-polymers في مذيب قطبي مثل الماء تتجمع جزيئات هذه المواد في أشكال هندسية مختلفة ترتبط من خلال القوي غير المحبة للماء بأحجام قطرات/حبيبات النانو في معظم الحالات، من أمثلة هذه الأنظمة الميسلات micelles والليبوزومات liposomes والأشكال السداسية hexagonal والمكعبة cubosomes والطبقية lamellar. وقد

إستخدمت هذه الأشكال كأنظمة ناقلة لتوصيل المركبات الحيوية في صورة حبيبات النانو في كثير من المجالات (شكل١-٣).

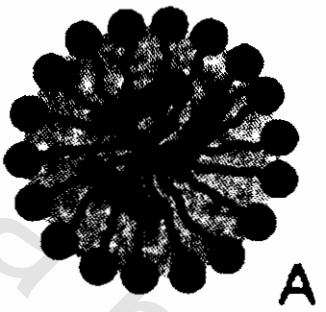


شكل (١-٣) الشكل البنائي للميسلا والليبوزوم وثنائية الطبقات (الأشكال المستديرة والخيطية تمثل المناطق القطبية وغير القطبية علي التوالي في الجزيئات المتجمعة)

١-١ الميسلات Micelles

هي حبيبات/قطرات مستديرة الشكل ذات حجم يتراوح ما بين ٥-١٠٠ نانومتر تتكون من تجمع ذاتي من جزيئات أحد المواد ذات النشاط السطحي (المواد المستحلبة emulsifier) في وسط مائي (شكل ٢-٣)

فعند إذابة أحد المواد المستحلبة في الماء بتركيز يتجاوز تركيزا معينا يطلق علية أسم التركيز الحرج للميسلات critical micelle concentration تتكون الميسلات تلقائيا من تجمع الجزيئات بصورة تجعل المناطق غير القطبية منها داخل التجمع في حين تترتب المناطق القطبية من الجزيئات علي سطح الميسلا الملامس للوسط المائي. وتلعب قوي الديناميكية الحرارية thermodynamics الدور الأساسي في تكوين الميسلات.



شكل (٢-٣) الشكل البنائي لأحد الميسلات. الأجزاء المستديرة تمثل المنطقة القطبية من الجزيئ والخيطية المنطقة غير القطبية من الجزيئ والأشكال المستطيلة المواد المحتجزة في الميسلات.

وبالرغم من أن الميسلات غالبا ما تكون مستديرة الشكل الا أنها قد تكون علي صورة بيضاوية أو اسطوانية أو حتي علي صورة طبقية. ويتحدد شكل وحجم الميسلات بالشكل الهندسي لجزيئات المادة المستحلبة والظروف التي تتكون فيها الميسلا مثل التركيز والpH والتركيز الأيوني.

وفي حالة الميسلات المحضرة من مواد ذات نشاط سطحي أيونية تحاط الميسلات المتكونة بغلالة cloud من الأيونات المخالفة في الشحنة التي يحملها سطح الميسلات. وبالرغم من معادلة الأيونات المخالفة لمعظم الشحنة التي تحملها الميسلا (حوالي ٩٠% من الشحنة) الا أن المتبقي من الشحنة علي سطح الميسلا يؤثر في طبقة المذيب الملاصقة له كما أن الميسلات الأيونية تؤثر في خواص الوسط وخاصة قدرته علي التوصيل الكهربي.

وفي حالة إذابة المواد ذات النشاط السطحي في مذيب غير قطبي (مثل الزيت) تتكون الميسلات بصورة عكسية بحيث تتجمع المناطق القطبية من الجزيئات داخل الميسلا في حين يحيط بسطح الميسلا المناطق غير القطبية من المادة المستحلبة المستخدمة. ويطلق علي الميسلات في هذه الحالة الميسلات المعكوسة reversed micelles.

ومن الخواص المميزة للميسلات قدرتها علي إذابة وإحتجاز المواد غير القطبية مثل اللبيدات والمواد المكسبة للنكهه والمواد المضادة للميكروبات ومضادات الأكسدة والفيتامينات. وعلي ذلك فان المواد غير الذائبة في الماء أو شحيحة الذوبان فيه يمكن تحويلها الي صورة ذائبة في الماء عن طريق ذوبانها وإحتجازها داخل الميسلات. ويطلق علي الميسلات المحملة بالمواد غير الذائبة في الماء أسم المستحلبات الدقيقة micro-emulsions أو المستحلبات المنتفخة swollen emulsions (شكل٢-٣).

وبالرغم من إستخدام الميسلات في تداول المواد الدوائية منذ زمن بعيد الا أن إستخدامها في مجال الأغذية وخاصة الأغذية الوظيفية لم يبدأ الا حديثا وإقتصر في كثير من الحالات علي الدراسات المعملية أو نصف الصناعية. ومن ضمن إستخدامات الميسلات في الغذاء ما يلي:

- كبسلة الليمونين limonene (المادة الفعالة في الليمون) والليكوبين licopene (الكاروتين الأساسي في الطماطم وله تأثيرات صحية مفيدة) والليوتين leutein (أحد الكاروتينات الأساسية في بعض الخضر الورقية مثل السبانخ وله تأثيرات صحية مفيدة) والحمض الدهني أوميجا-٣ باستخدام مواد مستحلبة من الدرجة الغذائية.
- إستخدام الميسلات المحملة بالزيوت العطرية لاكساب المشروبات المكربنة النكهه المميزة للزيت العطري.
- إستخدام الميسلات المحملة بألفا-توكوفيرول α-tocopherol في تقليل أكسدة زيوت الأسماك.

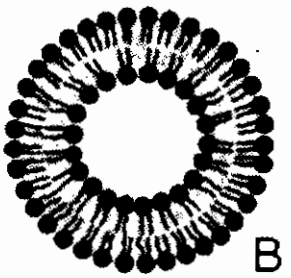
ومن أهم مزايا الميسلات تكونها تلقائيا وظهورها كمحاليل شفافة ومن ناحية أخري فان أهم أوجه القصور في هذه الأنظمة الكميات الكبيرة من المادة ذات النشاط السطحي المستخدمة في تحضيرها والتي قد تؤثر في خواص المنتج بالإضافة الي تكلفتها وتوافقها مع التشريعات في هذا المجال. ونظرا لأن تكون الميسلات يتأثر بالتركيز فان تخفيف محاليلها يؤدي الي هدمها تلقائيا. وعلي ذلك فاختيار المادة أو المواد ذات النشاط السطحي لتحضير الميسلات هام لضمان فعاليتها علي مدي واسع من الظروف المحيطة.

١-٢ الليبوزومات Liposomes

تحضر الليبوزومات غالبا من الفوسفوليبيدات المستخرجة من الصويا أو البيض بأحدى طرق الاستحلاب مثل التجنيس أو الاسالة الدقيقة microfluidization أو الاستحلاب الغشائي علي النحو الذي سوف نتناوله بالتفصيل فيما بعد. وتشابه الليبوزومات الميسلات في قدرتها علي إذابة

وإحتجاز مدي واسع من المكونات الوظيفية غير أنها تختلف عن الميسلات في قدرتها علي إحتجاز كل من المواد المحبة والكارهة للماء.

وتتميز الليبوزومات غالبا بالشكل المستدير المكون من تجمع جزيئات الفسفوليبيدات علي هيئة غشاء مكون من طبقتين علي الأقل من الفسفوليبيدات ويحيط الغشاء بمحلول مائي محتجز داخل الليبوزوم (شكل٣-٣)



شكل (٣-٣) التركيب البنائي لليبوزوم بغشاء من طبقتين من جزيئات الفوسفوليبيدات (الأشكال المستديرة والخيطية تمثل المناطق المحبة والكارهة للماء في جزيئ الفوسفوليبيد علي التوالي) يحيط بالوسط المائي الداخلي.

ويتكون الغلاف ثنائي الطبقة من طبقتين معكوستين من جزيئات الفوسفوليبيد بحيث تتجه المناطق القطبية في كلا الطبقتين الي الخارج بينما تنحصر المناطق غير المحبة للطبقتين في الداخل وترتبط ببعضها البعض من خلال القوي غير المحبة للماء.

وتبعا لطريقة تحضير الليبوزومات فان غلاف الليبوزوم قد يتكون من طبقة ثنائية واحدة أو عدة طبقات ثنائية (متعدد الطبقات) أو من عدد من الليبوزومات ذات الطبقة الثنائية الواحدة داخل غلاف واحد من طبقة ثنائية خارجية. ويختلف حجم الليبوزومات من ٢٠ نانومتر الي عدة مئات من الميكرونات بمعني أن تكون في حدود حجوم مواد النانو أو تزيد عن ذلك كثيرا.

obeikandl.com

ولا يختلف تركيب المحلول المائي المحتجز داخل الليبوزومات عن الوسط المائي المحضر فيه الليبوزوم. ويمكن احتجاز المواد الذائبة في الماء داخل الليبوزوم من خلال ذوبانها في الوسط المائي المحتجز. ونظرا للشحنة التي تحملها اللبيدات القطبية المستخدمة في تحضير الليبوزومات فانها تساعد في احتجاز المواد الذائبة في الماء والتي تحمل شحنة وهذا يؤدي الي إختلاف pH الوسط المائي الداخلي وتركيزه الأيوني عن الpH والتركيز الأيوني للوسط المستمر المحضر فيه الليبوزوم.

وحديثا (Laye *et al.*, 2008) تحضير ليبوزومات محاطة بغلاف من الشيتوزان وذلك بتحضير الليبوزومات أولا بتجنيس ١% من لثيثين الصويا في في محلول الخلات المنظم pH ٣ ثم خلطه بمحلول الشيتوزان. وقد وجد أن الليبوزومات المحضرة (١٠٠-٢٠٠ نانومتر) أكثر ثباتا من غير المغطاه عند تخزينها علي درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ يوما.

وقد إستخدمت الليبوزومات بنجاح في إحتجاز البروتينات والأنزيمات وتوفير الظروف البيئية المناسبة لاستمرار فعاليتها دون التأثر بالظروف الخارجية للوسط.

ومن ناحية أخري فان الطبقة الثنائية المحيطة بالليبوزوم تسلك سلوك المذيبات العضوية ومن ثم يمكن إحتجاز المواد غير القطبية داخل هذه الطبقة ويعرف ذلك بأسم الادمصاص بالاذابة adsolubilization.

تنحصر معظم تطبيقات الليبوزومات في مجال الغذاء حاليا علي منتجات الألبان غير أن هناك تطبيقات حديثة في مجال الأغذية الأخري. وقد لخص Taylor *et al* (2003) إستخدامات الليبوزومات في مجال الأغذية المصنعة علي النحو التالي:

١- إستخدمت الليبوزومات في إحتجاز الانزيمات المحللة للبروتينات وإضافتها الي خثرة الجبن مما يقلل من تحلل بيتا-كازين أثناء صناعة الجبن والحصول علي جبن ذي قوام أصلب بهذه الطريقة دون التأثير علي نكهة الجبن الناتج وسرعة تسويته.

٢- إحتجاز الأنزيمات المحللة للدهون وإستخدامها في إسراع تسوية الجبن. وقد وجد أن تأثير الليبيز المحتجز في الليبوزومات علي خواص الجبن الناتج يعتمد علي النسبة المضافة منه. فبإضافة كميات مناسبة من الليبيز المحتجز في الليبوزومات (٥و٠ وحدة ليبيز/جم دهن لبن) زاد من تكون الأحماض الدهنية الحرة وأسرع من تكون النكهة المرغوبة في الجبن التشدر في حين أن مضاعفة هذه النسبة أدي الي ظهور عيوب في الطعم. كما أدت إضافة الأنزيم في جميع الحالات الي تقليل صلابة الجبن الناتج وزيادة مطاطيته.

٣- إضافة فيتامين D المحتجز في الليبوزومات الي اللبن يزيد المحتجز منه في الجبن الناتج (حوالي ٦٢%) مقارنة بإضافته علي صورة حرة الي اللبن (حوالي ٤٣%) أو الي القشدة (حوالي ٤٠%) مما يدل علي حماية الليبوزوم للفيتامين من التحلل أثناء تسوية الجبن.

٤- إضافة أنزيم البيتا-جلاكتوسيديز المحتجز في الليبوزومات (المحضرة من الفوسفوليبيدات/كولستيرول ٣/١) الي منتجات الألبان المعدة للأفراد الذين يعانون من عدم تحمل اللاكتوز lactose intolerance. وقد وجد أن الأنزيم المحتجز في الليبوزومات يحتفظ بقوته لمدة شهر من التخزين المبرد (٥°م في وجود النيتروجين) غير أن بعض الدراسات تشير الي عدم تحمل الأنزيم المحتجز لظروف الpH المنخفض.

٥- وجد أن اللاكتوفرين (أحد بروتينات اللبن الصغري ذات الخواص المضادة للميكروبات المرضية) المحتجز في الليبوزومات يقلل من تأكسد الدهون وعزي ذلك الي قدرته علي الارتباط بالحديد.

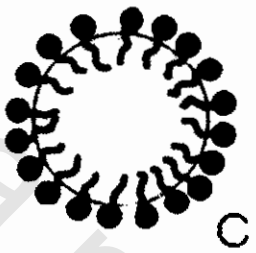
٦- أن إحتجاز الأنزيمات (مثل الفا-أميليز، جلوكوز أوكسيديز) والبروتينات (مثل الجلوبيولين المناعي IgY) في الليبوزومات يكسبها قدرة أعلي علي مقاومة التحلل بالانزيمات المحللة للبروتين والثبات الحراري والتغير الشديد في الpH.

٧- تحمي الليبوزومات الفيتامينات المحتجزة من تدهور خواصها أثناء التخزين فقد وجد أن حمض الأسكوربيك (فيتامين C) المحتجز في الليبوزومات يحتفظ بأكثر من ٥٠% من قدرته المضادة للأكسدة لمدة ٥٠ يوما من التخزين المبرد في حين يفقد حمض الأسكوربيك الموجود علي صورة حرة في محاليله قدرته المضادة للأكسدة تماما بعد ١٩ يوما من التخزين. كذلك وجد أن إحتجاز فيتامين A في الليبوزومات يزيد من ثباته لتأثير الضوء والحرارة.

٨- أن إضافة النيسين nisin z (أحد صور النيسين المحتوي علي الأسبرجين، النيسين مضاد للميكروبات المتجرثمة) المحتجز في الليبوزومات المهدرجة الي اللبن المعد لصناعة الجبن يقلل من عدد بكتريا اللستريا *Listeria innocua* بمقدار ٥و١-٣ وحدة لوغارتمية خلال ٦ أشهر مع إحتفاظ النيسين بحوالي ٩٠% من نشاطه وعدم وجود أي إختلاف في تركيب وخواص الجبن الناتج عن الجبن المضاف الية المضاد الميكروبي علي صورة حرة.

٣-١ مستحلبات النانو Nano-emulsions

تعرف المستحلبات بصفة عامة بأنها الخليط المتجانس من مزج سائلين لا يمتزجان تماما أو يمتزجان جزئيا وبصعوبة مثل الزيت والماء بحيث يكون أحد السائلين منتشرا علي صورة قطرات في السائل الثاني ويطلق علي السائل الأول أسم الوسط المنتشر dispersed phase بينما يطلق علي السائل الثاني أسم الوسط المستمر continuous phase (شكل ٤-٣) ومن الأمثلة التطبيقية للمستحلبات الغذائية اللبن والمايونيز وتتبيلة السلطات.



شكل (٤-٣) التركيب البنائي لقطرة الوسط المنتشر في مستحلب (الجزيئات الموزعة علي السطح تمثل مادة الاستحلاب بحيث تتجه المناطق القطبية منها (المستديرة) الي السطح الملامس للوسط المستمر)

يطلق أسم مستحلبات النانو علي المستحلبات التي يتوزع فيها الوسط المنتشر علي صورة قطرات يتراوح قطرها بين ٥٠-٢٠٠ نانومتر. ومقارنة بالمستحلبات التقليدية ذات المظهر المعتم فان مستحلبات النانو شفافة نظرا لصغر حجم القطرات المنتشرة (أقل من طول موجة الضوء المرئي) ومن ثم عدم قدرتها علي تفرقة انعكاس وتفرقة الأشعة المرئية الساقطة عليها. وبالإضافة الي ذلك تتميز مستحلبات النانو بثباتها العالي وعدم انفصال مكوناتها

obeikandi.com

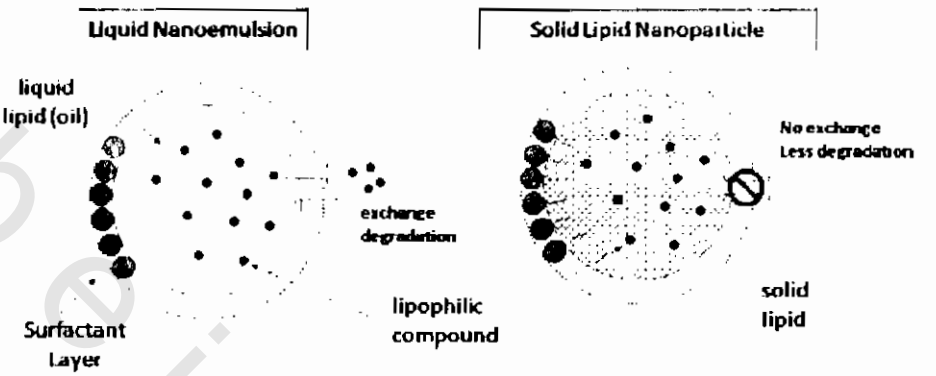
الي طبقتين أثناء التخزين كما يحدث في المستحلبات العادية وهي العملية التي يطلق عليها أسم تكوين القشدة creaming ففي المستحلبات التقليدية يحدث تجمع لقطرات السائل المنتشر بعد فترة من الوقت (تختلف علي حسب عدة عوامل منها قطر القطرات، درجة الحرارة، اللزوجة، نسبة المادة المستحلبة..الخ) لتكون قطرات أكبر حجما ويستمر حجم القطرات المتجمعة في الزيادة وتصبح لها سرعة طفو عالية لاختلاف كثافتها عن كثافة الوسط المستمر حتي يتم انفصال الوسطين. وتزداد سرعة طفو القطرات المنتشرة كلما زادت سرعة تجمعها. وتلعب عوامل كثيرة أدوارا مختلفة في سرعة تجمع القطرات ومن ثم طفوها الا أن أهم هذه العوامل هو حجم القطرات.

ونظرا للطبيعة غير القطبية للوسط المنتشر فان له القدرة علي إذابة وإحتجاز المواد غير القطبية. ولصغر حجم قطرات المستحلبات النانو أهمية كبيرة في قدرتها العالية علي التخلل penetration ولذلك تعتبر وسيلة فعالة لتوصيل المركبات الحيوية بتركيزات عالية الي الخلايا. وعلي ذلك فان الاتاحة الحيوية للمركبات الفعالة غير المحبة للماء تتحسن بصورة ملحوظة عند إستخدام المستحلبات النانو كوسيلة لتوصيلها.

ومن الاستخدامات واسعة الانتشار لمستحلبات النانو إستخدامها في التغذية الوريدية Parenteral nutrition منذ فترة طويلة.

ومن أهم الخواص الطبيعية المميزة لمستحلبات النانو لزوجتها العالية حتي ولو كانت نسبة الوسط المنتشر فيها محدودة ولهذه الخاصية أهمية كبيرة في تحضير الأغذية منخفضة الدهون مع المحافظة علي الخواص الريولوجية المميزة للمنتج التقليدي عالي نسبة الدهن.

١-٤ حبيبات نانو اللبيدات الصلبة Solid-lipid nanoparticles



شكل حبيبات نانو اللبيدات الصلبة مقارنة بمستحلبات النانو اللبيدات السائلة

تلعب الخواص الطبيعية للوسط الزيتي المستخدم في تحضير مستحلبات النانو دورا كبيرا في تحديد خواص المستحلب الناتج وسلوكه أثناء التصنيع والتداول. وتبعا للحالة التي يوجد عليها الوسط الزيتي يمكن تمييز نوعين من المستحلبات:

١- مستحلبات ذات وسط دهنى سائل وهو الشائع في مستحلبات النانو.

٢- مستحلبات ذات وسط لبيدى صلب وهو ما تم تطويره حديثا ويطلق عليه حبيبات نانو اللبيدات الصلبة solid lipid nanoparticles فبالرغم من أنها تحضر بطرق مشابهه للمستخدمة في تحضير مستحلبات النانو الا أن الناتج يتميز بقوام صلب علي درجة حرارة الغرفة ومن ثم فانه يشبه حبيبات النانو من حيث الصورة الطبيعية التي يظهر عليها. وتعتبر حبيبات نانو اللبيدات الصلبة أحدث النظم المستخدمة لكبسلة المواد الحيوية الفعالة ذات

الخواص غير المحبة للماء حيث تجمع ما بين مزايا مستحلبات النانو من حيث سرعة ذوبان المواد المحملة عليها ونفاذيتها العالية من جدران الأمعاء ومن ناحية أخري التغلب علي القصور في مستحلبات النانو من حيث ثباتها الطبيعي والكيماوي وسهولة تداولها.

وتتكون حبيبات نانو اللبيدات الصلبة من جزء داخلي (اللبيدات الصلبة) محتويا علي المواد الفعالة كجزء من مصفوفة matrix اللبيدات وجزء خارجي من المواد النشطة سطحيا يعمل علي ثبات الحبيبة المحضرة. ويمكن إستخدام نوع واحد من المواد النشطة سطحيا لتغطية سطح الحبيبة أو يستخدم خليط من هذه المواد وهو الأكثر شيوعا. وتتميز حبيبات نانو اللبيدات الصلبة بالتركيب البنائي البلوري بدلا من الدهن السائل في مستحلبات النانو وهو ما يعمل علي التحكم في انفراد وثبات المواد الحيوية المحملة (شكل٥-٣). وهناك عدة عوامل تحكم كفاءة تحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة علي النحو التالي:

- **الوسط اللبيدي** يمثل إختيار الوسط اللبيدي عاملا أساسيا في تحديد طرق تحضير وخواص الحبيبات الناتجة نظرا لأن اللبيدات وما تحمله من مواد حيوية يتم تجنيسها وهي علي صورة سائلة ثم يتم تحويلها الي الصورة الصلبة بالتبريد. ومن ناحية أخري فان نوع اللبيد المستخدم يحدد الحد الأقصي للمادة الحيوية التي يمكن تحميله عليها. فاذا ما تجاوزت كمية المادة الحيوية المحملة ذلك الحد فان جزء منها يتم إستبعاده من البلورات المتكونة مما يؤدي الي تفكك النظام. ومن ناحية أخري فان توافق درجة حرارة بلورة المادة المحملة مع درجة حرارة بلورة الوسط اللبيدي يؤثر في التركيب البنائي للحبيبة. فعلي سبيل المثال اذا ما كانت درجة حرارة بلورة المادة الفعالة أقل من حرارة بلورة الوسط الحامل فان المادة الفعالة تظل علي الصورة السائلة باستمرار وهو ما قد يؤدي

الي اندماج الحبيبات مع بعضها البعض وبالعكس اذا كانت درجة حرارة بلورة المادة الحيوية الفعالة أعلي من حرارة بلورة الوسط الحامل تتكون منظومة من خليط من البلورات.

ويؤثر تركيب الوسط اللبيدي في نوع البلورات التي تتكون أثناء التبريد وبالتالي يؤثر في ثبات الحبيبة أو خواص وانفراد المواد الفعالة المحملة. وعادة ما تستخدم الجلسريدات الثلاثية في تحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة. تتميز الجلسريدات الثلاثية بتعدد المشابهات polymorphism المتكونة عند التبريد حيث يمكن تمييز ثلاثة أنواع من البلورات وهي ألفا، بيتا، بيتا' ذات أشكال سداسية، مربعة، وشبه منحرف علي التوالي. وتختلف هذه البلورات في أبعاد الأوجه البلورية حيث تتراوح بين ١٥و٤ أنجستروم في أقل البلورات ثباتا (ألفا) الي ٦و٤ أنجستروم في بلورات بيتا الأكثر ثباتا والأعلي في درجة الانصهار. وفي حالة الجلسريدات الثلاثية المتماثلة مثل tripalmetin فانها تتجه الي تكوين بلورات بيتا الأكثر ثباتا والي تزيد من المساحة السطحية وبالتالي تقلل من ثبات الحبيبة. وبالعكس فان إستخدام الجلسريدات الثلاثية الخليطة يشجع على تكون حبيبات نانو كروية نظرا لوجود نسبة عالية من الشكل البلوري السداسي ألفا.

٢- **المواد النشطة سطحيا:** من الأمور الهامة إختيار المادة (أو المواد) النشطة سطحيا المناسبة لتحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة من حيث النوع والتركيز حيث تلعب المواد النشطة سطحيا- بالاضافة الي دورها في المحافظة علي ثبات الحبيبة- دورا هاما في بلورة الوسط اللبيدي من خلال التداخل بين الجزء غير المحب للماء للمادة النشطة سطحيا وجزيئات الوسط اللبيدي. لذلك عادة ما يستخدم خليط من مواد نشطة سطحيا غير أيونية وأيونية في تحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة. ويحدد تركيز المادة النشطة سطحيا حجم الحبيبات

الذي يمكن الوصول اليه أثناء التجنيس، فوجود تركيز عالي من المادة النشطة سطحيا يشجع علي تكوين حبيبات أصغر وأكثر ثباتا.

- **حجم قطرات المستحلب أثناء التجنيس:** يؤثر حجم كريات المستحلب في مرحلة التجنيس في الأشكال البلورية المتكونة في مرحلة التبريد فكلما صغر حجم الكريات كلما زاد تحدب الأسطح والذي يؤثر بدوره علي شكل البلورات المتكونة وبصفة عامة فان صغر أحجام الكريات يشجع على تكون بلورات ألفا وبيتا' في حين أن الأحجام الكبيرة تشجع على تكون البلورات بيتا غير المرغوبة.

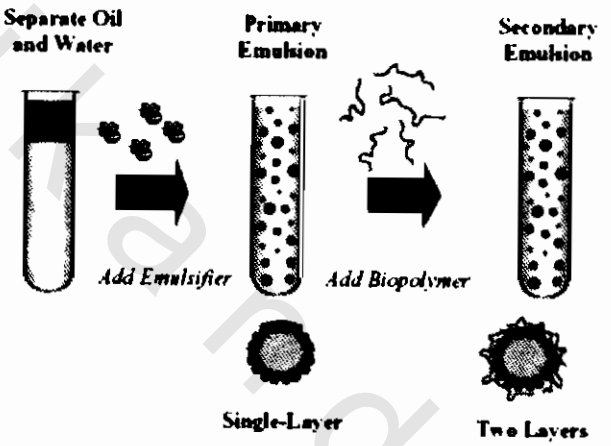
- **ظروف التبريد:** توثر سرعة التبريد في نوع البلورات المتكونة فزيادة سرعة التبريد تزيد من نسبة بلورات ألفا المتكونة.

- **ثبات حبيبات نانو اللبيدات الصلبة:** يحكم ثبات الحبيبات عاملين وهما ثبات تجانس الوسط اللبيدي ومقاومة النظام البلوري المتكون لاعادة البلورة.

٥-١ مستحلبات النانو متعددة الطبقات Nano Structured Multilayer Emulsions

تناولت الدراسات الحديثة تحضير وإستخدام مستحلبات النانو متعددة الطبقات كأنظمة ناقلة جديدة ذات خواص مميزة. تتكون هذه المستحلبات من قطرات، الجزء الداخلي منها غير محب للماء (زيت) محاط بطبقات من اليكتروليتات عديدة مختلفة كل منها في حدود سمك النانو (غلاف القطرة) وتتم إحاطة قطرات المستحلب بهذه الطبقات.. طبقة.. طبقة باستغلال الخواص الكهروستاتيكية لها electrostatic deposition والتي تبني علي أساس الادمصاص التتابعي للاليكتروليتات العديدة علي سطح حبيبة غروية ذات شحنة مخالفة. ويوضح شكل ٥-٣ مثالا لطريقة تكوين الطبقات بالتتابع علي قطرة زيت في مستحلب زيت/ماء. ففي الخطوة الأولي فان إضافة مادة ذات نشاط

سطحي أيونية الي الوسط فان جزيئاتها تدمص علي سطح قطرة الزيت أثناء التجنيس ليتكون مستحلب مبدئي ليكون طبقة ذات سمك نانو حول قطرة الزيت. وفي المرحلة الثانية تتم إضافة اليكتروليت عديد يحمل شحنة مخالفة لشحنة الطبقة الأولي والمكونة من المادة ذات النشاط السطحي وبذلك نحصل علي مستحلب يغطي قطراته غشاء مكون من طبقتين ويمكن تكرار إضافة طبقات أخري بنفس الطريقة للحصول علي مستحلب تحاط قطراته بغشاء مكون من ٣ طبقات أو أكثر.



شكل (٦-٣) كيفية تحضير مستحلب نانو متعدد الطبقات (Weiss *et al*, 2006)

وقد وجد أن المستحلب متعدد الطبقات أكثر ثباتا للظروف المحيطة من المستحلب العادي (الذي تحاط قطراته بغشاء من طبقة واحدة) في كثير من الأحيان. وبالاضافة الي ذلك فمن الممكن هندسة أنظمة ناقلة ذكية بالتحكم في الطبقات المحيطة بقطرات المستحلب. وفي هذا المجال يمكن إستخدام مكونات من الدرجة الغذائية (مثل البروتينات والسكريات العديدة والفوسفوليبيدات) في هندسة المستحلبات المتعددة وإستخدام العمليات التصنيعية (المزج والتجنيس) في

تحضيرها. وعلي ذلك فهذه التكنولوجيا ذات بعد إقتصادي ويمكن تطبيقها بسهولة في التصنيع الغذائي.

ويمكن التحكم في إنطلاق المكونات المحتجزة داخل قطرة المستحلب متعدد الطبقات إستجابة لعوامل محيطة محددة علي النحو التالي:

١- التفكك الكامل لمكونات غشاء القطرات. تتفكك مكونات الغشاء كله باضعاف القوي الكهروستاتيكية بينها من خلال التحكم في الظروف المحيطة (pH والتركيز الأيوني) فعلي سبيل المثال فان معادلة الشحنات علي واحد أو أكثر من الاليكتروليتات العديدة المكونة للغشاء أو زيادة التركيز الأيوني تضعف التجاذب الكهروستاتيكي بين أحد طبقات الغشاء والطبقة التي تليها مما يدفع الطبقة الخارجية من الغشاء الي التفكك والانفراد.

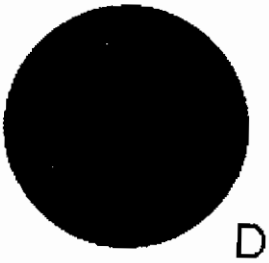
٢- التحكم في مسامية الغشاء modulation of shell porosity. يمكن تغير سمك الغشاء ومساميته بالتغيير في ال pH والتركيز الأيوني للوسط وهذا بدوره يحدد نفاذية المواد المحتجزة من داخل القطرة الي الوسط المحيط.

وعلي ذلك فباختيار الاليكتروليتات العديدة المناسبة وظروف تحضير المستحلب يمكن التحكم في تصميم الأنظمة الناقلة وإنفراد المكونات منها تحت ظروف محددة.

١-٦ حبيبات النانو للبوليمرات الحيوية Biopolymerie nanoparticles

تتكون حبيبات النانو للبوليمرات الحيوية من تركيب شبكي matrix من جزيئات تلك البوليمرات مرتبطة من خلال قوي الجذب بين جزيئاتها أو من خلال روابط كيماوية تعاونية تعمل علي تكوين حبيبات صلبة وقد تكون هذه الحبيبات محضرة من بوليمر حيوي واحد أو قد تتكون من نوعين مختلفين من

البوليمرات الحيوية أحدهما يشكل الجزء الداخلي من الحبيبة والآخر يشكل الغلاف الخارجي لها (شكل ٦-٣).



شكل (٧-٣) التركيب الهندسي لحبيبة النانوثنائية البوليمرات الحيوية

وتمثل حبيبات النانو المنتجة بهذه الطريقة وعاء مبتكرا للمركبات التي يمكن كبسلتها فيها وبالدرجة التي يمكن بها هندسة سطح هذه الحبيبات لتلائم الاستخدامات المختلفة ومن ثم فقد أصبحت من أكثر الأنظمة إستخداما في نقل وتداول العقاقير وفي صناعة مواد التجميل.

ويمثل حمض اللاكتيك العديد polylactic acid (polylactide) أحد البوليمرات الحيوية المستخدمة في تحضير حبيبات النانو القابلة للتحلل الحيوي biodegradable وقد حضر حمض اللاكتيك العديد عام ١٩٣٢ الا أنه اعتبر في ذلك الوقت غير ملائم للاستخدامات الطبية والزراعية نظرا لقابليته للتحلل المائي وتكاليف تحضيره العالية. ثم إعيد إكتشافه كمادة مثالية رابطة sutures عام ١٩٧٠ وطورت طريقة ميكروبيولوجية لتحضيره ساهمت في خفض تكاليف إنتاجه بشكل كبير وأصبح من المنتجات التجارية شائعة الاستعمال.

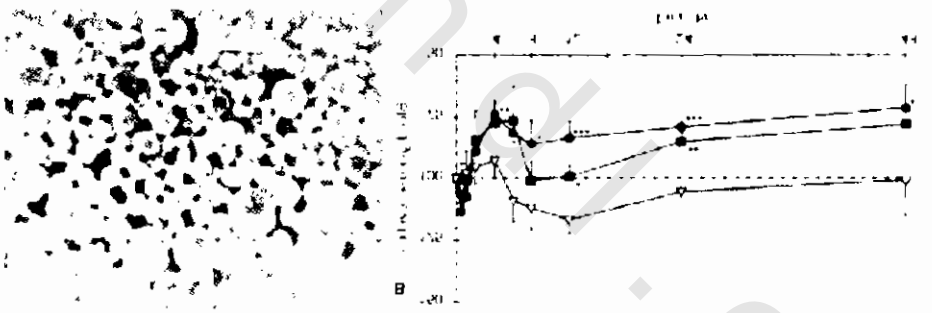
وحاليا يوجد العديد من البوليمرات الطبيعية والمشيدة والتي إستخدمت لكبسلة وتوصيل العديد من العقاقير ومواد التجميل، من هذه المواد ما يلي:

١- الشيتوزان chitosan وهو أحد السكريات العديدة الطبيعية الأكثر شيوعا بعد السليولوز. يتكون الشيتوزان من وحدات متكررة من الجلوكوزأمين ويحضر بالتحليل المائي لمادة الشيتين chitin المكونة لقشور القشريات البحرية. وللشيتوزان خواص مضادة للميكروبات ومضادة للأكسدة. وقد حضرت مشتقات من الشيتوزان ووجد أن لها القدرة علي تكوين ميسلات عند إذابتها في الماء. ووجد أن المشتقين N-octyl-N-dimethyl, N-octyl-N-trimethyl للشيتوزان يكونا ميسلات بأقطار ٣٦، ٥و٥٢ نانومتر علي التوالي وأن حجم الميسلات يرتبط بنسبة إضافة المجموعة الفعالة في المشتق غير أنه لم يتم تقيم هذه المشتقات كمواد حاملة للمكونات الغذائية الحيوية.

٢- البروتينات كأساس لوسط حامل للمغذيات الحيوية. إستخدمت البروتينات كأساس لتحضير جيل يصلح كوسط حامل للمغذيات الحيوية إما بمفردها أو علي صورة معقداتها مع السكريات العديدة. ولهذا الاتجاه مزايا عديدة بالاضافة الي الهدف الأساسي في نقل وتوصيل المغذيات الحيوية. فالبروتينات في صورتها الجيلية تعمل علي تحسين التركيب البنائي للغذاء ومن ناحية أخري فان انفراد ما تحمله من مغذيات يعتمد علي التغير في pH القناة الهضمية. وهناك ثلاث مستويات لحجوم الجيل المتكون وهي الجيل علي صورة كتل كبيرة الحجم hydrogels أو علي صورة حبيبات ميكرونيةmicroparticles أو علي صورة حبيبات نانو nanoparticles والمستوي الأخير هو الذي يهمنا حاليا والذي يمكن الوصول اليه من خلال اتجاهي التصنيع لحبيبات نانو إما بدء من الجيل المتكون علي صورة كتل كبيرة بتصغير الحبيبات أو من خلال التحكم في تجمع

جزيئات البروتين المحتجزة بينها الجزيئات ذات النشاط الحيوي (شكل ٨-٣)

٣- البوليمرات المحضرة من حمض اللاكتيك اليميني واليساري والمتعادل ومن حمض الجليكوليك ومن حمض الكابرولاكتيك. والبوليمرات المشتركة المحضرة من حمض اللاكتيك والجليكوليك، حمض اللاكتيك والكابرولاكتيك. وحاليا تستخدم هذه البوليمرات بصورة متزايدة لكبسلة ونقل المواد الفعالة لتوصيلها الي الجسم عن طريق الاستنشاق. فعلي سبيل المثال تمت كبسلة الأنسولين في بوليمر مشترك من حمضي اللاكتيك والجليكوليك وقد وجد أن تناول الانسولين بهذه الطريقة يؤدي الي خفض مستوي السكر في الدم لمدة ٤٨ ساعة مقارنة بمدة ٦ ساعات في إستخدامة علي صورة محلول (Cryan, 2005).



شكل (٨-٣) A صورة بالميكرسكوب الاليكتروني الماسح لحبيبات النانو للبوليمر المشترك لحمض اللاكتيك والجليكوليك والمحتجزة للانسولين B منحني السكر في الدم بعد تناول الانسولين في الصورة الحرة ■ وفي صورته المكبسلة ● مقارنة بالكنترول Δ

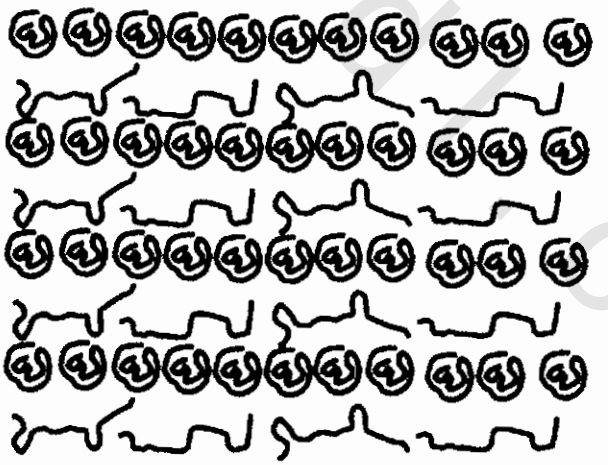
ويعتبر حمض اللاكتيك المتبلمر أحد مكونات البناء الرئيسية لعديد من حبيبات النانو القابلة للتحلل الا أن له بعض أوجه القصور. فحمض اللاكتيك المتبلمر يزال سريعا من الدم ويحتجز في الكبد والكلي. وبالرغم من أنه يعتبر مثاليا للقضاء علي الميكروبات المرضية المعزولة من هذه المناطق الا أنه أقل قبولا كنظام موصل للمواد الفعالة في مناطق أخري من الجسم. ويتحلل حمض اللاكتيك المتبلمر في سوائل القناة الهضمية مما يحد من إستخدامه كنظام موصل للمواد الفعالة عن طريق الفم. ويمكن التغلب علي هذه المشاكل باستخدامه بالمشاركة مع أحد البوليمرات المحبة للماء مثل البولي أثيلين جليكول. وعلي ذلك فان حبيبات النانو المحضرة من البوليمر المشارك (بولي أثيلين جليكول/حمض اللاكتيك المتبلمر) تكون نظاما مشابها للميسلات يمكنه إحتجاز المركبات المراد توصيلها.

ويلعب الوزن الجزيئي لحمض اللاكتيك المتبلمر ونسبة البولي أثيلين جليكول في البوليمر المشارك دورا أساسيا في تحضير حبيبات تقاوم التجمع والتحلل في سوائل القناة الهضمية. وبالمقارنة بحبيبات النانو المحضرة من حمض اللاكتيك المتبلمر فقط فان الحبيبات المحضرة من بوليمر مشارك ذات أقطار أقل مما يدل علي التأثير القوي للبولي أثيلين جليكول علي تكوين الحبيبات فوجود وحدات البولي أثيلين جليكول في البوليمر المشارك تمنع سلاسل حمض اللاكتيك المتبلمر من التجمع مما يحد من زيادة حجم الحبيبة. وباستخدام البوليمر المشارك يمكن الحصول علي حبيبات ذات أقطار أقل من ٢٠٠ نانومتر. كذلك فان وجود البولي أثيلين جليكول يؤثر في جهد زيتا للحبيبات مما يقلل من الشحنة السالبة التي تحملها الحبيبات (-٦ مللي فولت للحبيبات ذات التركيب ٣٠: ٥ حمض لاكتيك/بولي أثيلين جليكول مقارنة بجهد -٥٠ مللي فولت

للمحضرة من حمض لاكتيك متبلمر فقط) ويفسر ذلك علي أن وحدات البولي أثيلين جليكول تغطي مجموعة الكربوكسيل الطرفية في حمض اللاكتيك المتبلمر أو بتغير مجال القص للطبقة المحيطة بالحبيبة الي مسافة أبعد. وترجع أهمية التغيرات في جهد زيتا الي أنها تؤثر في التداخل بين الحبيبات والمكونات الأخري في النظام الغذائي. وللشحنة السطحية للحبيبات أهمية اذا ما إستخدمت هذه الحبيبات كوحدات بنائية لتركيبات أكثر تعقيدا مثل رقائق النانو المركبة متعددة الطبقات.

٢- رقائق النانو المركبة Nanolaminates

توفر النانو تكنولوجي لعلماء الأغذية عدة طرق لتطوير رقائق نانو مركبة تناسب الاستخدامات الغذائية. تتكون رقائق النانو المركبة من طبقتين أو أكثر من مواد ذات أبعاد نانومترية وترتبط هذه الطبقات ببعضها البعض كيماويا أو طبيعيا (شكل٩-٣)



شكل (٩-٣) تتابع طبقات الاليكتروليتات العديدة في رقائق النانو المركبة. سمك كل طبقة من ١-١٠٠ نانومتر (Weiss *et al,* 2006)

وأكثر الطرق إستخداما لتحضير هذه الرقائق طريقة إضافتها طبقة طبقة layer by layer method وفي هذه الطريقة يتم تغطية الأسطح المراد تغطيتها والتي تحمل شحنات بطبقة بسمك النانو من مادة مخالفة في الشحنة ثم تليها طبقة من مادة أخري بشحنة مخالفة لشحنة الطبقة الأولي وهكذا بنفس الطريقة المستخدمة في تحضير المستحلبات متعددة الطبقات حيث تعمل قوي الجذب الكهروستاتيكي علي ترسيب طبقة الأليكتروليت العديد علي السطح المخالف له في الشحنة مع تتابع ترسيب الطبقات المخالفة في الشحنات عن الطبقة التي تحتها.

وتتيح طريقة إضافة الطبقات بالتتابع التحكم الدقيق في سمك وخواص الطبقات المضافة وبالتالي يمكن تحضير رقائق بسمك ١-١٠٠ نانومتر للطبقة الواحدة.

ولرقائق النانو المركبة ميزة إمكانية تحضير مواد تغطية غذائية تفضل عن التكنولوجيات التقليدية المستخدمة في تغليف المنتجات الغذائية ولها تطبيقات عملية كثيرة في مجال التصنيع الغذائي. وحاليا تستخدم التغطية برقائق النانو المركبة في تغليف العديد من المواد الغذائية مثل الفواكه والخضر واللحوم والشيكولاته والحلوي ومنتجات المخابز وأصابع البطاطس المقلية. وتستخدم هذه الرقائق للتحكم في نفاذية الرطوبة أو الدهون أو الغازات. ومن ناحية أخري فقد تعمل هذه المواد علي تحسين صفات القوام للأغذية وأيضا كمادة حاملة لبعض المواد الفعالة مثل الملونات ومواد النكهه ومضادات الأكسدة ومضادات الميكروبات.

وتتوقف الخواص الوظيفية الأساسية لمواد التغطية والرقائق علي خواص المواد المشكلة لها. وحاليا فان المواد التي تستخدم بصفة أساسية في تصنيع

مواد التغطية الذائبة هي السكريات العديدة والبروتينات واللبيدات. وتوفر مواد التغطية ذات الأساس اللبيدي حاجز جيد لنفاذية الرطوبة الا أنها ذات مقاومة محدودة لنفاذية الغازات بالاضافة الي خواصها الميكانيكية الضعيفة. لذلك اتجهت الدراسات الي إيجاد بعض الإضافات (مثل الكحولات العديدة، المستحلبات، الميسلات، الألياف والمواد المحببة particulates) التي يمكن أن تحسن من الخواص الوظيفية للرقائق ومواد التغطية الغذائية.

ومن المنتظر تزايد إستخدام رقائق النانو المركبة لتغطية الأغذية نظرا لالتصاقها بسطح الغذاء وكبديل لمواد التغليف الرقيقة المنفصلة سهلة التمزق.

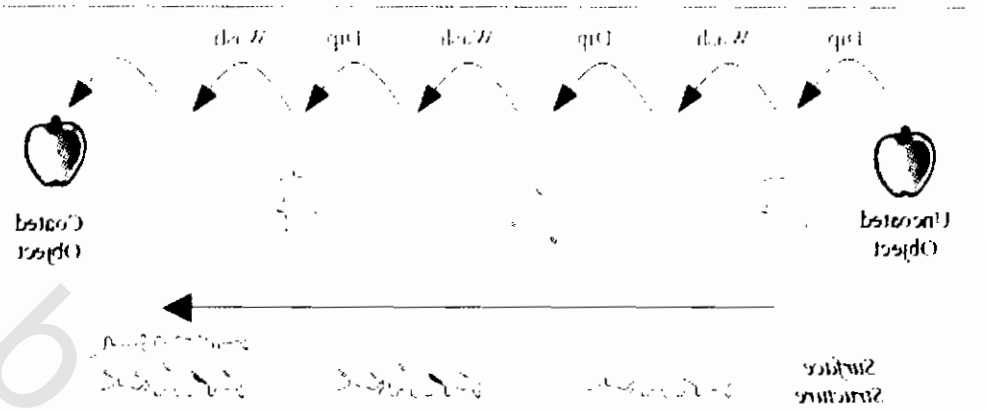
ويوضح شكل (١٠-٣) كيفية تحضير وتغطية أسطح الأغذية برقائق النانو المركبة حيث يغمر الغذاء المراد تغطيته في محاليل متتالية تحتوي علي المواد التي سوف تدمص علي سطح المادة الغذائية (وكطريقة بديلة يمكن رش سطح المادة الغذائية بمحلول المادة المراد إدمصاصها علي سطح الغذاء. ويمكن التحكم في تركيب وسمك والشكل الهندسي وخواص رقائق النانو المركبة المحضرة علي سطح المادة الغذائية بعدة طرق علي النحو التالي:

١- تغير المادة المدمصة في محلول الغمر.

٢- تغير عدد مرات وخطوات الغمر.

٣- تغير تتابع غمر المادة الغذائية في محاليل الغمر المختلفة.

٤- تغير محلول الغمر والظروف المحيطه (الpH، التركيز الأيوني ودرجة الحرارة الخ).

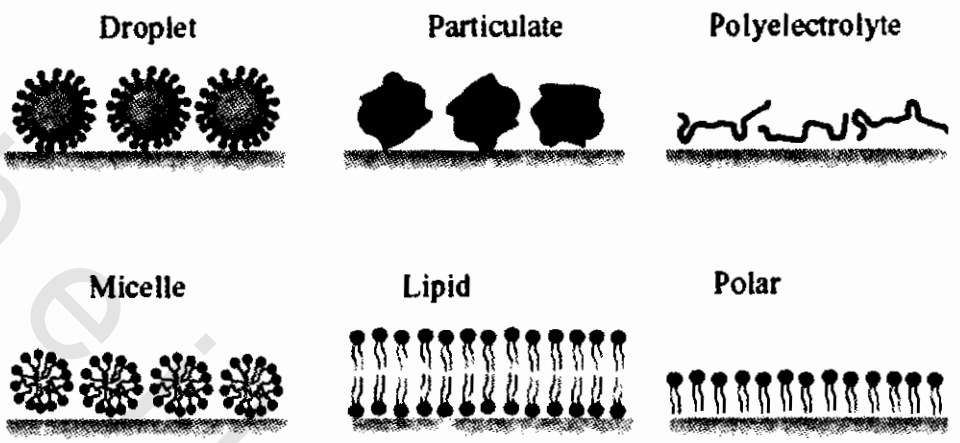


شكل (١٠-٣) كيفية تحضير وتغطية المواد الغذائية برقائق النانو المركبة وتركيب الرقائق المتكونة (Weiss *et al*, 2006)

وتتوقف القوي الدافعة لادمصاص المواد علي سطح الأغذية الي طبيعة هذه الأسطح وخواص المادة المدمصة فقد تكون قوي الجذب الكهروستاتيكية أو الروابط الهيدروجينية أو القوي غير المحبة للماء وعدم التوافق الديناميكي الحراري thermodynamic incompatibility غير أن قوي الجذب الكهروستاتيكية عادة ما تمثل الأساس في الادمصاص بين المواد ذات الشحنات المختلفة. ولم يدرس حتي الآن تأثير خشونة سطح المادة الغذائية علي تركيب رقائق النانو المركبة التي تشكل علي الأسطح المختلفة فمن المحتمل أن يؤدي شكل سطح المادة الغذائية الي تكوين رقائق نانو مركبة غير منتظمة تتخللها مسام مختلفة الأحجام تمثل نقاط ضعف في فعالية الرقائق. ويتطلب ذلك تحضير طبقة قاعدية من البوليمرات الحيوية علي سطح المنتج الغذائي أولا لاكسابه سطحا منتظما يتم تغطيته فيما بعد برقائق النانو المركبة.

ويمكن إستخدام العديد من مواد الادمصاص لتكوين رقائق مختلفة (شكل ١١-٣) وعلي ذلك يمكن إستخدام الاليكتروليتات العديدة الطبيعية (البروتينات،

السكريات العديدة، اللبيدات ذات الشحنة (الفوسفولبيدات / الجلسريدات الاحادية)، الحبيبات الغروية (الميسلات، الجسيمات، القطرات)).



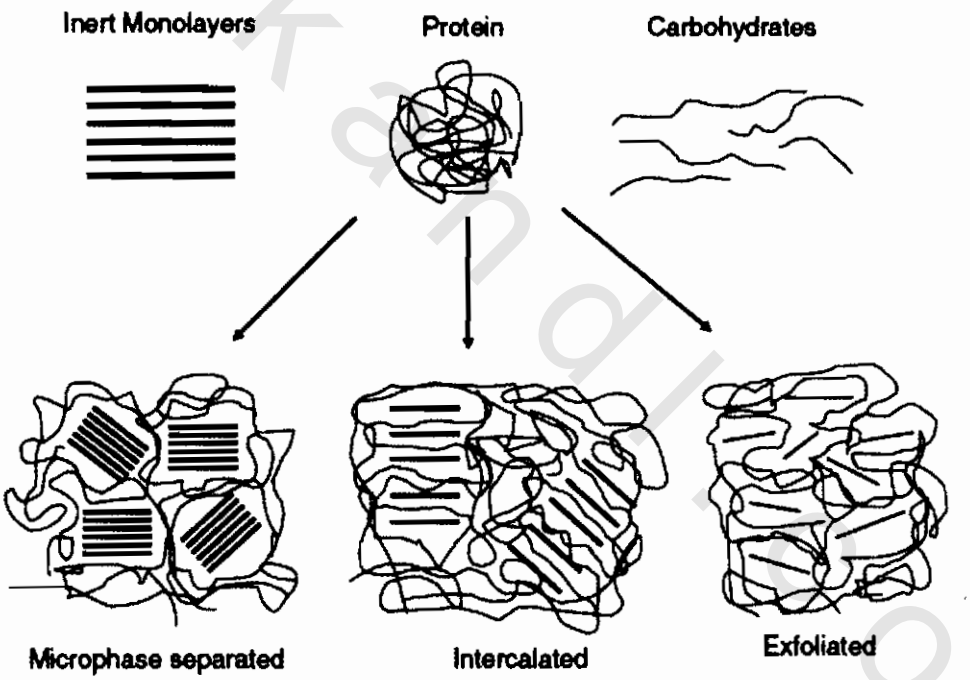
شكل (١١-٣) مواد الادمصاص المختلفة لتشكيل رقائق النانو المركبة علي سطح الأغذية (*et al*,2006

ويلعب إختيار نوع مادة الادمصاص المستخدمة لتحضير كل طبقة من طبقات الرقائق وعدد الطبقات وتتابعها وظروف تحضيرها دورا هاما في تحديد خواص الرقائق الناتجة من حيث نفاذيتها للغازات والمواد العضوية والمعادن والماء ولخواص الميكانيكية وخواص الانتفاخ والابتلال للرقائق ومدي تأثرها بالpH والتركيز الأيوني والحرارة.

وبالاضافة الي ما سبق فمن الممكن إدماج مكونات وظيفية عديدة ذات خواص متباينة في الرقائق عن طريق إحتجازها داخل قطرات المستحلب أو الميسلات مثل المضادات الميكروبية أو مضادات التلون anti-browning ومضادات الأكسدة والانزيمات ومكسبات الطعم والرائحة والملونات حيث تزيد هذه المواد المضافة من مدد صلاحية الأغذية وتحسين صفات المنتج.

٣- مواد النانو المركبة Nanocomposites

في نهاية الثمانينات من القرن الماضي وجد أحد الباحثين أن إضافة ٥% بالوزن من الطمي بأحجام النانو يزيد من الخواص الميكانيكية والحرارة للنايلون. وقد فتحت هذه الدراسة المجال لتصنيع مواد نانو مركبة من بوليمرات/حبيبات طمي نانو علي نطاق واسع. علي أن أكثر مواد النانو المركبة هي التي تعتمد علي التزاوج بين شبكة عضوية من البوليمر ومادة مالئة غير عضوية محبة للمواد العضوية organophilic هي طمي المونتمورلينيت montmorillonite.



شكل (١٢-٣) الصور المختلفة لمواد النانو المركبة من بوليمر حيوي وطمي المونتمورلينيت.

يتكون المنتمورلينيت من طمي الألومينا-السليكا ويتكون من ٢ صفيحة رباعية من السليكا silica tetrahedral sheet تلتحم من أحد حوافها بصفيحة ثمانية من أيدروكسيد الألومنيوم. ولهذا النوع من الطمي مزايا متعددة فله مسطح كبير ومكون من طبقات سمك المسافة بينها ١٠ أنجستروم وبذلك فمن الممكن دفع بعض المكونات بين طبقاته. غير أنه يصعب توزيع حبيبات الطمي توزيعا متجانسا في البوليمر العضوي. لذلك يجب تحسين خواص الطمي المحبة للمواد العضوية لتسهيل توزيعه في البوليمر. وتؤدي إضافة كمية محدودة من الطمي في شبكة البوليمر إلى زيادة الثبات الحراري ومقاومة نفاذ الرطوبة والاشتعال والظروف الجوية للمواد الناتجة. وتتم إضافة الطمي في شبكة البوليمر بأحد صورتين (شكل ١٢-٣):

١- التشكيل المخلبي intercalation وهي الصورة التي يتم فيها توزيع سلاسل البوليمر بين طبقات الطمي مما ينشأ عنه شكل متعدد الطبقات تتبادل فبه طبقات البوليمر والطمي وتفصل بينهما مسافات لا تتعدي عدة نانومترات.

٢- التوريق الخارجي exfoliation وهي الصورة التي يتم فيها فصل طبقات الطمي تماما وتوزيعها في شبكة البوليمر

ويمكن التحكم في الشكل البنائي وخواص مواد النانو المركبة بالتحكم في التداخل بين البوليمر والطمي.

وحديثا تم تحضير رقائق من الكربوهيدرات محتوية علي حبيبات طمي نانو للاستخدام في مواد التعبئة والتغليف للمواد الغذائية. ويتم تحضير هذه الرقائق بدفع الكربوهيدرات في خلية ذات قص عالي high shear cell للحصول علي رقائق محتوية علي طبقات منفصلة من الطمي exfoilated ونظرا لأن هذه

الرقائق غير منفذة للماء فان الماء يمكنه فقط السريان خلال شبكة السكريات العديدة بمسار متعرج بطئ وعلي ذلك فان الرقائق من بوليمر النانو المركب (كربوهيدرات/طمي) تقلل من نفاذية بخار الماء بدرجة ملحوظة مما يحل أكثر العقبات نحو تصنيع مواد تعبئة قابلة للتحلل. وبالاضافة الي ذلك فقد وجد أن ادماج طبقات الطمي في شبكة البوليمر الحيوي يزيد من المقاومة الميكانيكية للغشاء الناتج ويصبح الاستخدام الصناعي له عمليا من الناحية التطبيقية.

ومن السكريات العديدة ذات الأهمية في هذا المجال الشيتوزان والذي يتكون من وحدات من الجلوكوز أمين وله خواص كاتيونية بعكس السكريات العديدة الطبيعية الأخري والتي تحمل اما شحنة سالبة أو متعادلة. وفي الوسط الحامضي تكتسب مجموعة الأمين شحنة موجبة وتتحول الي NH_3^+ وبذلك يكتسب الشيتوزان خواص مضادة للبكتريا والفطريات نظرا لقدرته علي الارتباط بالمجموعات الأنيونية علي سطح غشاء خلايا الفطر والبكتريا. ونظرا لآن الشيتوزان آمن ومتوافق مع الخلايا الحية فانه يستخدم علي نطاق واسع في التآم الجروح وتحضير الجلد الصناعي وحفظ الأغذية ومواد التجميل ومعالجة مياه الصرف.

ومن ناحية أخري فان رقائق الشيتوزان ذات خواص ميكانيكية ضعيفة في وجود الماء والرطوبة مما يحد من استخدامها. وبعكس ذلك فان رقائق الشيتوزان المحتوية علي طبقات منفصلة من الهيدروكسي أبتيت exfoliated hydroxyapitite تحتفظ بخواصها في جو مشبع بالرطوبة وذات مقاومة ميكانيكية جيدة ومقاومة لنفاذية الغازات والرطوبة والدهون مع احتفاظها بخواصها المضادة للميكروبات.

٤- ألياف النانو Nano fibers

أمكن انتاج ألياف نانو بأقطار تقل عن ١٠٠ نـانومتر باسـتخدام طريقـة الغزل الكهربي المستحدثة electrospinning . وبالرغم أن استخدام ألياف النانو يقتصر علي الأغراض غير الغذائية حتي الآن الا أنه يمكـن اسـتخدامها فـي الصناعات الغذائية في عدة مجالات علي النحو التالي:

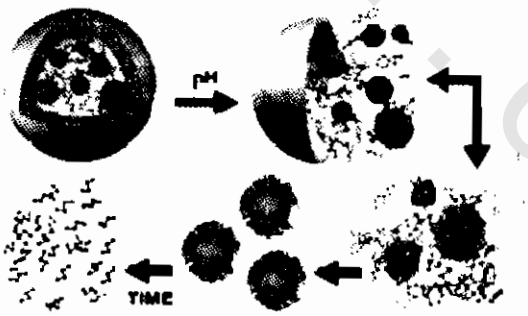
١- استخدامها في تحضير مواد التعبئة (صديقة البيئة) للمواد الغذائية.

٢- كوحدات بنائية للأغذية الصناعية/المقلدة artificial/imitation food

٣- كبناء هندسي لتحميل المزارع البكتيرية.

٥- مواد التحميل والتوصيل المتحكمة في انفراد المواد المحملة

طورت إحدي الشركات العاملة Salvona Technologies في مجـال مـواد التحميل والتوصيل المعتمدة علي تكنولوجيا النانو نظام توصيل متعدد المكونات أطلقت عليه أسم MultiSal™ له القدرة علي تحميل وتوصيل المكونات الحيوية غير الممتزجة بطبيعتها مثل المواد الذائبة في الماء والمواد الذائبة فـي الـدهن (علي سبيل المثال فيتامين C، فيتامين E معا). يتكون النظام (شكل ١٣-٣)



شكل ١٣-٣ كيفية إنفراد المواد الحيوية المحملة علي نظام MultiSal™

يتركب النظام من حبيبات نانو غير قطبية صلبة محضرة من خليط من مواد غذائية غير قطبية ذات أقطار ٠٫١و ٠–٥و ٠ ميكرون تحتوي المواد الحيوية غير القطبية المراد تحميلها ويتم كبسلة هذه الحبيبات بصورة متجانسة داخل كريات ميكرو من مواد غذائية لاصقة (مثل مشتقات النشا والصموغ والبوليمرات الطبيعية) حساسة للرطوبة أو ال pH ويمكن ادماج مواد حيوية أخري فيها. ويصل قطر حبيبات النظام ككل الي ٢٠٥٠ ميكرون. عند تعرض الكريات الميكرو الي الماء كما في حالة تناولها بالفم حيث تختلط باللعاب فانها تذوب مطلقة حبيبات النانو ومكونات أخري. وقد ذكر أن هذا النظام له القدرة علي الالتصاق بالخلايا الطلائية مثل الموجودة في الفم. وقد ذكرت الشركة المنتجة المزايا التالية لهذا النظام:

- سهولة التداول، فبهذا النظام يمكن تحويل السوائل الطيارة مثل مواد النكهة الي صورة مسحوق سهل التداول.
- تحسين الثبات، يضمن النظام عزل المواد الحيوية الفعالة المحملة عن بعضها البعض وهو ما يساعد علي إطالة مدة الحفظ.
- الحماية من الأكسدة.
- إحتجاز المواد الطيارة حيث تعمل الطبقة الخارجية للنظام (الحساسة للماء) علي احتجاز المواد الطيارة لمدة طويلة مقللةً بذلك من فقد مكونات النكهة أثناء التداول.
- إخفاء الطعوم غير المطلوبة مثل المكونات الحيوية المرة المحملة علي حبيبات النانو للنظام من التفاعل المباشر مع مستقبلات الطعوم في الفم.

- التحكم في انفراد المواد الحيوية المحملة علي النظام بالرطوبة أو الpH أو الحرارة.
- استمرار الشعور بالطعم لمدة طويلة نظرا لخواص الالتصاق للغلاف الخارجي للنظام الذي يعمل علي بقاء حبيبات النانو المحملة بالطعوم مدة أطول في الفم.
- تحسين الاتاحة الحيوية والاستفادة من المواد الحيوية المحملة.

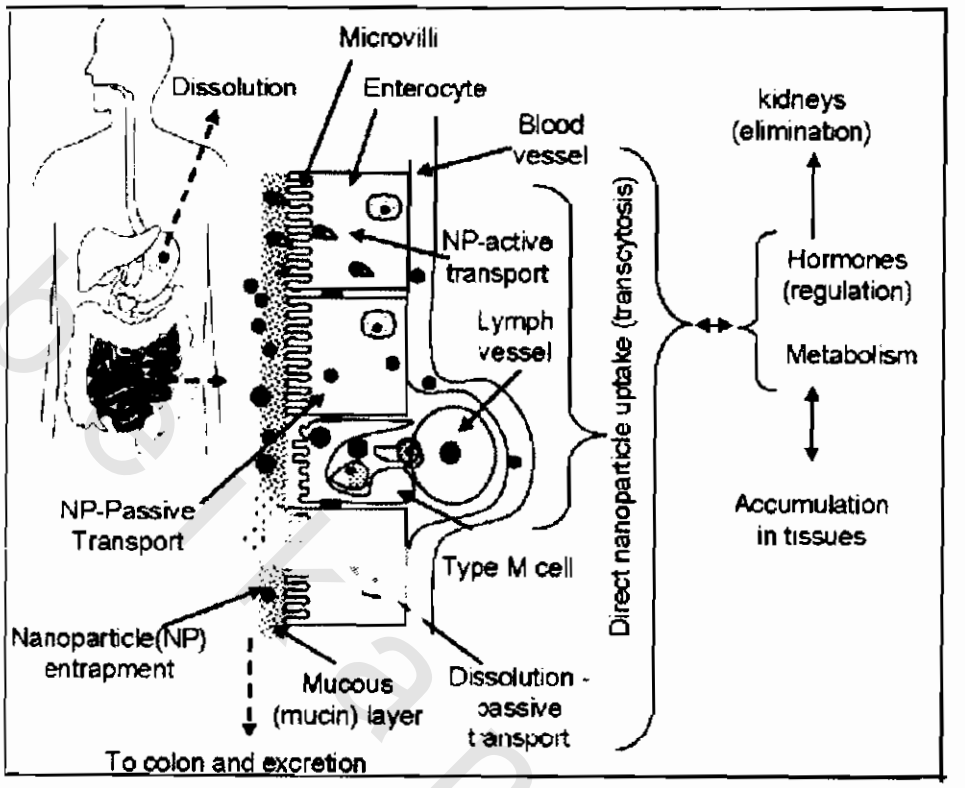
ولهذا النظام استخدامات متوقعة في كثير من الصناعات الغذائية مثل منتجات المخابز واللحوم والأغذية الخاصة والوظيفية الخ.

٦- الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو

يمثل سلوك حبيبات النانو في القناة الهضمية أهمية بالغة من ناحيتين:

- زيادة الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو وما تحمله من مكونات غذائية فعالة
- المخاطر المحتملة من دخول هذه الحبيبات الي الجسم عن طريق القناة الهضمية.

وسوف نتناول في هذا الجزء الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو سواء كانت لمواد غذائية حيوية مشكلة علي صورة حبيبات نانو أو محملة علي أحد أنظمة النانو الموصلة لها وهو الأكثر شيوعا، أما بالنسبة للمخاطر المحتملة فسوف نتناولها في أجزاء اخري من الكتاب.



شكل ١٤-٣: سلوك حبيبات النانو أثناء مرورها بالقناة الهضمية

تعرف الاتاحة الحيوية Bioavailability بصفة عامة بأنها الجزء من الجرعة التي يتم تناولها وتصل الي أماكن عملها في الجسم. وبالنسبة للأغذية والتي يقتصر تناولها عن طريق الفم فان الاتاحة الحيوية يعبر عنها بأنها الجزء من المكون الغذائي المتناول والذي يصل الي الدم. وهناك تعبير آخر لمقدار الاستفادة من مكونات الغذاء وهو الجزء المأخوذ uptake (أو الامتصاص المعوي Intestinal absorption) ويشير الي الجزء من المكون الغذائي الذي يتم مروره من جدر القناة الهضمية. وبالرغم من أن التعبيرين (Bioavailability/uptake) لهما نفس المدلول من الناحية العملية الا أنه من المحتمل الا تكون كل الكمية المارة من جدر الأمعاء متاحة نتيجة لعوامل متعددة

مسئولة عن إمتصاص المغذيات. عموما فان تصميم أي من حبيبات النانو كنظام موصل للمكونات الغذائية الفعالة يعتمد علي فهم واضح للعمليات البيولوجية المنظمة للامتصاص المعوي والاتاحة الحيوية.

يوضح شكل ١٤-٣ العمليات الأساسية المسئولة عن امتصاص المغذيات والمكونات الفعالة. فبعد الهضم المبدئي للغذاء (بواسطة المضغ في الفم) يمر الغذاء الي مرحلة الاذابة في المعدة تحت ظروف حامضية (pH ١-٢) لمدة تتراوح بين ١-٣ ساعات تفرز خلالها المعدة بعض الانزيمات المحللة للبروتين (الببسين) والكربوهيدرات محدثة بعض التحلل في هذه المكونات. وبالنسبة لحبيبات النانو فان الاذابة في المعدة قد تكون مقبولة أو غير مرغوبة تبعا لمدي ثبات المواد الفعالة المحملة في الوسط الحامضي. وفي حالة الحاجة الي حماية حبيبات النانو من التأثير الحامضي للمعدة يمكن كبسلتها في أغلفة مناسبة. يمر الغذاء من المعدة الي الأثني عشر علي صورة معلق ليختلط بالعصارة المرارية التي تحتوي علي أملاح الصفراء واللثيثين والتي تعمل علي إستحلاب الدهون والمواد الأخري غير المحبة للماء الموجودة في المعلق. يتراوح قطر تجمعات أملاح الصفراء بين ٤ نانومتر (للميسلات) الي ٦٠ نانومتر (للحاويات vesicles) ومن ثم ينظر الي تلك التجمعات علي أنها أنظمة نانو طبيعية موصلة للمواد الغذائية وذلك عادة ما يطرح التساؤل حول جدوي تصنيع أنظمة توصيل نانو في بعض الحالات. فعلي سبيل المثال فان أحدى الدراسات أظهرت أن معدل ذوبان معظم الكاروتينات في الجلسريدات الثلاثية يتراوح بين ١٠٠-٢٠٠ ملجم/جم وأن ٧٠ ملجم من الكاروتينات غير القطبية و ٤٤ ملجم من الكاروتينات القطبية يمكن إمتصاصها من وجبة واحدة (في حالة تواجدها طبيعيا ضمن مكونات الغذاء) دون الحاجة الي تحميلها علي أنظمة نانو في حين أن تناول مستخلص الكاروتينات بمفردة لا يتم الامتصاص منه وهو ما يشير الي أن

قدرة أملاح الصفراء علي إستحلاب الكاروتينات يقتصر علي الذائبة في الجلسريدات الثلاثية. وبالاضافة الي العصارة الصفراوية يفرز في الأثني عشر محلول من البيكربونات يحتوي علي خليط من الأنزيمات (التربسين والكيموتربسين ...) مما يرفع الpH الي ٦-٧ ثم ينتقل المعلق الغذائي الي الجزء الأكبر من الأمعاء الدقيقة ليمكث فيها ٣-٥ ساعات قبل وصول المتبقي من الغذاء الي الأمعاء الغليظة. وتمثل مدة بقاء المعلق الغذائي في الأمعاء الدقيقة المرحلة الأساسية في هضم وامتصاص المواد الغذائية. تبطن الجدر الداخلية للأمعاء الدقيقة بزوائد إصبعية يطلق عليها villi وكل خلية من الخلايا الطلائية المشكلة لهذه الزوائد تخرج منها زوائد إصبعية أصغر يطلق عليها أسم microvilli مما يزيد من المسطح الداخلي للأمعاء الدقيقة (حوالي ٣٠٠م^{٢}) كما تغطي أسطح الزوائد الأصبعية بطبقة مخاطية من بروتين كربوهيدراتي أنيوني يطلق عليه الميوسين Mucin تمثل أحد النقاط الحاكمة في الامتصاص الحيوي لحبيبات النانو. يتوقف الامتصاص المعوي لحبيبات النانو علي نفاذيتها من خلال الطبقة المخاطية والوصول المبدئي الي الخلايا الطلائية لجدر الأمعاء. وتختلف نظم الامتصاص والانتقال الحاكمة خلال جدر الأمعاء الا أنه بصفة عامة كلما صغر حجم الحبيبات كلما زادت قدرتها علي النفاذية بسرعة خلال طبقة المخاط، من ناحية أخري فقد وجد أن معدل النفاذية يتوقف علي الشحنة التي تحملها الحبيبات. فقد وجد أن الحبيبات الأنيونية تصل الي سطح الخلايا الطلائية بسرعة في حين تحتجز الحبيبات الكاتيونية في المخاط وهو ما يعني أن طبقة المخاط هي أول حاجز لمرور حبيبات النانو داخل الجسم.

يتم إمتصاص المغذيات من الأمعاء الدقيقة بنظامين أساسيين وهما الانتقال النشط Active transport والانتقال السلبي passive transport. يعتمد إمتصاص المغذيات بنظام الانتقال النشط علي مرورها من خلال مسارات محددة علي

سطح الخلايا الطلائية وتستخدم الخلايا طاقتها الذاتية في إقتناص وإمتصاص المغذيات حتي لو كان تركيز هذه المغذيات داخل الخلية أعلي من خارجها. ويمثل الانتقال النشط الميكانيكية الأساسية لامتصاص المعادن عالية الذوبان مثل الكالسيوم والحديد. ويتحكم في الامتصاص النشط الهرمونات المنظمة لتركيز المغذيات في الجسم والتي تعمل علي المحافظة علي مستوي ثابت للمكونات في الجسم homeostatic level بمعني أنه اذا كان تركيز المكون الغذائي عالي في الدم فلا يتم إمتصاص زيادة منه من الأمعاء كما أن الزيادة الموجودة منه في الدم اما أن يتم إحتجازها في الأنسجة المختلفة أو يتم إفرازها من الجسم عن طريق الكلي بصفة أساسية. وعلي ذلك فعند تقييم الاتاحة الحيوية لأنظمة النانو الحاملة للمواد الغذائية يجب الأخذ في الاعتبار مستوي المادة في حيوان التجارب/الانسان المستخدم في التقييم.

يحدث الانتقال السلبي بواسطة الانتشار البسيط خلال الأنسجة الطلائية. وفي هذه الحالة فان معدل ومدي الامتصاص يرتبط بنشاط المكون الغذائي عبر الانسجة الطلائية حيث يتم حساب نشاط أي مكون كحاصل ضرب تركيزه في معامل نشاطه activity coefficient ويعكس معامل نشاط المواد ذوبانها في المذيب وعلي ذلك فان المواد شحيحة الذوبان (مثل المواد غير المحبة للماء عند ذوبانها في الماء) لها معامل نشاط مرتفع وهو ما يعمل علي زيادة نفاذيتها.

وهناك إتفاق بين الدراسات المختلفة علي أن الأنظمة الموصلة النانو تزيد من الامتصاص المعوي للمغذيات المحملة عليها غير أن الميكانيكيات المسئولة عن ذلك غير معروفة علي وجه التحديد. وقد أقترح أن تأثير هذه الميكانيكيات يتم من خلال:

١- زيادة ذوبان المواد الفعالة.

٢- زيادة معدل انتقال الكتلة.

٣- زيادة معدل إحتجاز المواد في القناة الهضمية.

٤- زيادة الامتصاص المباشر لنظام التحميل النانو.

وقد أشارت دراسات متعددة أن تصغير حجم الحبيبات الي أقل من ٥٠٠ نانومتر يزيد من إمتصاص المادة الفعالة المحملة كما يزيد من إمتصاص نظام التحميل نفسه. ولم تشر أي من الدراسات الي تأثير تصغير حجم الحبيبات الي أقل من ٥٠ نانو متر علي الاتاحة الحيوية للمواد الفعالة المحملة.

ومن التطبيقات المبنية علي فهم سلوك حبيبات النانو في القناة الهضمية تحوير التركيب السطحي لها. فعلي سبيل المثال فقد غطيت أسطح حبيبات النانو بطبقة من الشيتوزان لزيادة إحتجاز حبيبات النانو في المخاط. فالشيتوزان كسكر عديد كاتيوني يكسب سطح الحبيبات مجموعات محبة للماء بالاضافة الي تفاعل ضعيف مع المجموعات الأنيونية للبروتين الكربوهيدراتي المكون للمخاط. وقد وجد أن زيادة المجموعات المحبة للماء علي سطح الحبيبات النانويزيد من إنتقال الحبيبات عبر سيتوبلازم الخلية. كذلك إستخدم البولي أثيلين جليكول لادخال مجموعات محبة للماء علي سطح حبيبات النانو المستخدمة في نقل وتوصيل العقاقير وهناك بعض التحضيرات الصناعية الكاتيونية مثل ® Endgrit وهو بوليمر صناعي إستخدم بنجاح لنفس الغرض. من ناحية أخري تؤثر قوة الارتباط بين المجموعات الكاتيونية المدخلة علي سطح حبيبات النانو والمجموعات الأنيونية لبروتين المخاط علي عملية الامتصاص فاذا كان الارتباط قويا فان الحبيبات تظل عالقة في طبقة المخاط ولا يتم انتقالها الي طبقة الخلايا الطلائية.